Münster 1935 No 84 Med DiSS

Aus dem Hygienischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster i. W.
(Direktor Prof. K. W. Jötten)

Untersuchungen über die keimtötende Wirkung des Lebertrans unter besonderer Berücksichtigung des Unguentolans

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der hohen Medizinischen
Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster i. W.

verfaßt und vorgelegt von

Fritz Frieling
aus Hamm (Westf.)

1935

Buchdruckerei Klambt, Hamm (Westf.)

Dekan: Prof. Dr. Klinge
Referent: Prof. Dr. K. W. Jötten.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

In der Heilkunde werden vielfach Oele als Grundlage bei der Herstellung von Salben, die dann bei der Wundbehandlung Verwendung finden, und zur Injektion benutzt. Da die Oele vielfach in bakteriologisch nicht einwandfreier Weise aufbewahrt werden, würde man bei dieser Behandlung Keime auf Wunden oder durch Injektion in den Körper bringen. Es ist daher von großer Wichtigkeit, über die Bakterienflora der Oele Kenntnis zu haben.

Die ersten systematischen Versuche über die Bakterienflora einer Reihe von Oelen wurden von Lansberg gemacht. Er veröffentlichte 1920 seine Untersuchungen mit dem Ergebnis, daß die Oele aus den Originalfässern der Großhandlungen steril sind.

Früher ist schon von E. Ritsert darauf hingewiesen worden, daß Fette bakterizide Eigenschaften besitzen müssen.

Ch. Archard und Ch. Foix machten dagegen bei ihren zu Vaccinierungszwecken hergestellten Bakterienaufschwemmungen in Olivenöl die Beobachtung, daß ein spontanes Abtöten der Bakterien nicht erfolgte. — Die Emulsionen mußten erst 1 Stunde lang erhitzt werden.

Zufällig machte Lansberg die Entdeckung, daß ein durch Bakterien stark verunreinigtes Olivenöl, welches eine große Anzahl von Keimen enthalten hatte, nach 10 Tagen ganz steril geworden war. Diese Erscheinung führte ihn dazu, eine Klärung über die Bakterizidie der Oele herbeizuführen.

Oberflächlich betrachtet, könnte man die bakterizide Wirkung der Oele auf das zum Wachstum völlig ungeeignete Milieu zurückführen; denn 1. fehlt in sorgfältig aufbewahrtem Oel die zum Leben von Bakterien notwendige Menge Wasser und 2. schließt das Oel die Bakterien von der Luft hermetisch ab, so daß Aerobier infolge von Sauerstoffmangel in mehr

oder weniger langer Zeit doch zu Grunde gehen müssen. Die Versuche von Lansberg zeigen aber, daß das Oel unabhängig hiervon Eigenschaften besitzt, die imstande sind, Bakterien zu vernichten.

Seine Versuchsanordnungen waren folgende:

Aus einer 24stündigen Agarkultur wurden 2 bis 3 Oesen einer Platinnadel des zu untersuchenden Mikroorganismus genommen. Vom betreffenden Oel wurden 5 ccm in sterilisierte, mit einem Wattepfropfen verschlossene Reagenzröhrchen gebracht. Das Bakterienmaterial wurde dann sorgfältig längs der Glaswand verteilt, im Oel suspendiert, und die Röh chen dann bei bestimmter Temperatur weggestellt Nach 24 Stunden und darauf jeden Tag wurden von dem gut geschüttelten Oel zwei bis drei Oesen auf Streifagar geimpft. Wuchs zu irgendeinem Zeitpunkt aus diesem Oel keine Kolonie mehr heraus, so wurde zur Bestätigung die Untersuchung noch an 2 darauf folgenden Tagen fortgesetzt. Blieb das Wachstum dann ganz aus, so wurde angenommen, daß die Bakterien abgestorben waren. Dieses wurde bei pathogenen Bakterien durch den Tierversuch noch bestätigt. Lansberg untersuchte Olivenöl, Erdnußöl, Mandelöl, Lebertran, Sesamöl, Leinöl, Rizinusöl und Kakaoöl. Von den Bakterien wurden vor allem der Staphylococcus pyogenes aureus und der Bazillus anthracis beobachtet. In einer Tabelle wird das Ergebnis der Untersuchungen Lansbergs dargestellt. Am schnellsten abtötend wirken danach die 4 zuerst genannten Oele und zwar töten sie Staphylococcen in 2 bis 3 Tagen. Dabei spielte die Temperatur ob 37° oder 18°), bei der die im Oel suspendierten Bakterien aufbewahrt wurden, keine Rolle, im Gegensatz zu den Untersuchungen, die mit den 4 am stärksten wirksamen Oelen und dem Bazillus anthracis vorgenommen wurden. Lansberg stellte fest, daß Milzbrandbazillen bei 37° in den genannten Oelen in 3 bis 4 Tagen, bei 18° erst in 7 bis 16 Tagen abgetötet wurden. Dabei machte er die interessante Beobachtung, daß in dieser Zeit die Bakterien sich im Oel vollständig aufgelöst hatten. Trotzdem wäre es falsch, von einer bakteriziden Kraft, z. B. des Olivenöls, zu reden.

Bei der Untersuchung verschiedener Arten von Olivenöl ergaben sich in der Wirkung auf Bakterien sehr starke Unterschiede. Die Grenzwerte liegen zwischen 4 und 15 Tagen. Hieraus und überhaupt aus der Tatsache, daß alle Oele verschieden lange Zeiten brauchen, um Bakterien abzutöten, ergibt sich wiederum, daß es sich nicht um einen gewöhnlichen Erstickungstod der Bakterien handeln kann. In diesem Falle müßten alle Oele gleich wirksam sein.

Seine Untersuchungen faßt Lansberg folgendermaßen zusammen:

1. Bakterien sterben nach kürzerer oder längerer Zeit in Oelen ab.

2. Die Zeit des Absterbens ist bei verschiedenen Oelen verschieden.

3. Sogar hinsichtlich verschiedener Proben ein und derselben Oelart werden Unterschiede wahrgenommen.

4. Die Erscheinung des Absterbens hängt also mit Eigenschaften des Oels zusammen, weil sonst bedeutende Unterschiede nicht wahrnehmbar wurden.

5. Welchen bakteriziden Umständen die Kraft der Oele zuzuschreiben ist, ist vorläufig noch nicht klar; gewiß hängt sie nicht mit dem Gehalt an freien bzw. ungesättigten Fettsäuren zusammen.

Zu letzterer Schlußfolgerung kommt Lansberg auf Grund chemischer Untersuchungen, die ihm beweisen, daß weder die Säurezahl noch die Jodadditionszahl irgendwie mit den bakteriziden Eigenschaften zusammenhängen. Besonders beim Lebertran zeigte sich sehr deutlich, daß die Jodadditionszahl durch die Lösung der Bakterien sich sehr stark verminderte. Zu einer auffallenden Entdeckung kam Lansberg bei der Untersuchung über die Wirkung von Oelen auf Tuberkelbazillen. Während Oliven-, Sesam-, Arachis- und Mandelöl keine Veränderungen bei den Tuberkelbazillen hervorriefen, selbst nicht nach 18 Monate langer Suspension in den genannten Oelen, machte der Lebertran hierin eine merkwürdige Ausnahme. Einige Oesen Tuberkelbazillen, welche bei 37° in Lebertran aufbewahrt wurden, zeigten schon nach einigen Tagen eigentümliche Aenderungen im Habitus. Die weißliche Farbe der

Flocken ging bald in eine gelbe und bräunliche über und schließlich war nach 4 bis 45 Tagen nichts mehr übrig als einige braune Schuppen. Einige derselben wurden mit einer Platinnadel aus dem Oel genommen, mit Aether entfettet und nach Ziehl-Neelson gefärbt. Hierbei zeigte sich, daß keine Bakterien in dem braunen Reste zu finden waren. Lansberg nimmt an, daß vom Lebertran eine spezifische Wirkung auf Tuberkelbazillen ausgeht, wodurch diese wohl im Lebertran, nicht aber in den andern zur Untersuchung benutzten Oelen aufgelöst werden.

Schon früher hatte L. Rogers Leprakranke mit Erfolg subkutan mit einer Lösung von Natriumsalzen der ungesättigten Fettsäuren von Chaulmograöl behandelt. Er kam dabei auf den Gedanken, eine ähnliche Behandlung mit den ungesättigten Fettsäuren des Lebertrans bei Tuberkulose anzuwenden. Dabei soll die Wachsmasse der Tuberkelbazillen zerstört und für die Gegenwirkung des Organismus angreifbar gemacht werden.

In der Volksmedizin hat der Lebertran zur Behandlung der Tuberkulose schon immer eine wichtige Rolle gespielt und tut es auch heute noch. per os oder rectal dem Körper zugeführt, ist er ein wichtiges Ergänzungsmittel der natürlichen Nahrungsfette, die in großer Menge und leicht verdaulicher Form eine fast spezifisch antituberkulöse Wirkung haben. Aus diesem Grunde eignet sich der Lebertran wegen seines hohen Fettgehaltes und jedenfalls seines Gehaltes an Lipoiden besonders gut. Seine Salze sind dabei weniger wirkungsvoll. G. Planonow dagegen führt die therapeutische Wirkung auf die ungesättigten Fettsäuren zurück.

G. H. Huet behandelt tuberkulöse Abszesse und Fisteln mit Jodoform-Lebertran. Er ging dabei wie schon Rogers von der Annahme aus, daß die Wachsmasse der Tuberkelbazillen in Lebertran löslich ist. Verfasser kann dabei erfreuliche Erfolge bei seinen Patienten berichten.

Neuerdings ist das Anwendungsgebiet des Lebertrans wesentlich erweitert worden. W. Löhr behandelt seit einigen Jahren alle möglichen Wunden wie Frischverletzungen, infizierte Wunden, chronische und akute Osteomyelitiden, große flächen-

hafte Verbrennungen, Decubitus, Ulcera cruris mit Lebertran bzw. einer standardisierten Lebertransalbe.

Der gewöhnliche Lebertran eignet sich wegen seiner dünnflüssigen Konsistenz sehr wenig für eine intensive Wundbehandlung. Er würde entweder von den zu behandelnden Wunden zu schnell abfließen, oder das Verbandsmaterial zu stark imbibieren, so daß zuviel Lebertran unnütz verbraucht würde. Es mußte ein Weg gefunden werden, den Lebertran mit einer indifferenten Salbe so zu mischen, daß einerseits eine feste Konsistenz entstand, andererseits aber der Lebertran gegenüber der Salbenkomponente nicht zu sehr in den Hintergrund trat. Außerdem war zu berücksichtigen, daß 1. vollkommene Sterilität erreicht wurde, daß 2. aber der Vitamingehalt unter allen Umständen erhalten blieb. Eine gewöhnliche Mischung z. B. mit Vaseline hätte diesen Ansprüchen nicht genügt. Vaseline stellt ein Produkt von der verschiedensten chemischen Zusammensetzung dar, dann ist Vaseline durchaus nicht imstande, Bakterien, mit denen sie bei dem bakteriologisch in keiner Weise einwandfreiem Transport in Berührung kommt, abzutöten. Löhr ließ aus diesem Grunde von der Firma Heyl & Co. A. G., Berlin, Chausseestraße 88, eine Lebertransalbe herstellen, die den an sie gestellten Ansprüchen gerecht wird. Die Salbe kommt unter dem Namen Unguentolan in den Handel. Sie besteht aus einer völlig indifferenten sterilisierten Salbengrundlage (u. a. auch besonders gereinigten, ausgesuchten Vaseline-Sorten), in welche unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen reinster roher Dorschlebertran mit einem standardisierten Höchstgehalt an Vitaminen unter völliger Schonung insbesondere des Vitamins A eingetragen ist.

Löhr behandelt seit einigen Jahren die verschiedensten Arten von Wunden und Verletzungen, wie schon oben erwähnt, mit dieser Salbe und erzielte dabei teilweise verblüffende Erfolge, die einmal auf die Verwendung von Lebertran, zum anderen auf eine ganz neuartige Wundbehandlung zurückgeführt wird. Alles, was zu einer Reizung oder Schädigung der Wunde während des Heilprozesses führt, wird streng vermieden. Auf Gazestreifen, Drains, Reizung der Wunde durch chemische Desinfizientien wird verzichtet. Ebenso wird der Verband so wenig

wie möglich erneuert. In geeigneten Fällen wird ein zirkulärer Gipsverband über die dick in Lebertransalbe eingebetteten Wunden gelegt (z. B. bei Ulcera an Amputationsstümpfen, frischen Extremitätenverletzungen). Unter dem Gipsverband wird im Sinne von Bier eine feuchte Kammer geschaffen, die 1. durch ihre hyperämisierende Wirkung die Wundheilung begünstigt, 2. die Wunde vor sekundären Traumen oder sekundären Infektionen in hohem Maße schützt. Abgesehen von diesen den Heilverlauf günstig beeinflussenden Faktoren, komme dem bei dieser Methode gleichzeitig verwandten Lebertran eine außerordentlich hohe eigene Heilwirkung zu. Die Lebertransalbe habe die Eigenschaft, alle nekrotischen Gewebsfetzen zu durchtränken und in kurzer Zeit zur Auflösung zu bringen, die Wundfläche zu reinigen, die Granulierung und Epithelialisierung weitgehendst zu fördern, so daß selbst große flächenhafte Wunden, wie sie bei ausgedehnten Verbrennungen entstehen, zur Ueberhäutung gebracht wurden und Transplantationen überflüssig wurden und ideale Narben entstehen, die bei der sonst üblichen Wundbehandlung nie gesehen wurden.

Diese gewebswachstumsfördernde Wirkung des Lebertrans wird auf seinen Gehalt an Vitamin A und D zurückgeführt. Ueber den direkten Einfluß von Vitaminen auf Wundgewebe ist bisher in der Literatur wenig zu finden.

Nordmann und Höger konnten eine deutliche Einwirkung auf Gewebskulturen von Vitamin D feststellen, ebenso ist ein deutlicher Wachstumsreiz von Gewebskulturen bei Zusatz von Vitamin A erzielt worden (Bisceglie).

Außerdem wird dem Lebertran eine die Bakterien beeinflussende Eigenschaft zugeschrieben. Löhr und seine Mitarbeiter konnten an ausgedehnten klinischen Beobachtungen feststellen, daß schmierig eitrig belegte Granulationen in kürzester Zeit gereinigt waren, daß das Allgemeinbefinden der Patienten ein sehr gutes war und daß Fiebersteigungen nicht auftraten. In einem Falle, bei dem eine riesige Knochenwundhöhle einschließlich des ganzen Kniegelenkes mit sehr großen Mengen der Lebertransalbe gefüllt worden war, konnte weder Fieberanstieg noch Störung des Allgemeinbefindens beobachtet werden. Dabei zeigte sich beim nächsten Verbandswechsel,

daß, trotzdem die Operationswunde gut geheilt war, im Kniegelenk wie auch proximal in den Weichteilen des Oberschenkels ein riesiger Abszeß vorhanden war. Bei der Incision entleerten sich ungeheure Mengen eines grünlich-gelben Eiters, der bakteriologisch untersucht, Staphylococcus pyogenes aureus in Reinkultur ergab. Da die Retention dieser großen Eitermengen kein Fieber hervorrief, müssen entweder die Bakterientoxine durch den Lebertran entgiftet worden sein, oder der Lebertran muß das Gewebe in dem Abwehrkampf so gestärkt haben, daß es sich widerstandsfähiger hiergegen erwies.

Daß das Wachstum von Bakterien durch Lebertran und auch andere Oele gestört wird, gelang schon Lansberg eindeutig nachzuweisen; ebenso, daß der Lebertran nicht nur zu den am stärksten wirksamen Oelen gehört, sondern auch nur allein in der Lage ist, Tuberkelbazillen abzutöten. Löhr und Treusch wiesen ebenfalls nach, daß Wundeitererreger nach spätestens 4 Tagen bei großer Einsaat abgetötet wurden.

Bei unseren Versuchen haben wir uns die Aufgabe gestellt, die Wirkung des Lebertrans auf Bakterien festzustellen, und haben dabei zum Vergleich gewöhnliches Olivenöl herangezogen. Von den Bakterienarten haben wir Colibazillen, Staphylococcen und Tuberkelbazillen zu unseren Versuchen benutzt.

Daß der von uns benutzte Lebertran ebenso wie das Olivenöl steril waren, wurde zunächst in einigen Versuchen bewiesen.

Ist die bakterizide Kraft des Lebertrans in seiner Wirkung in etwa der eines der gebräuchlichen chemischen Desinfektionsmittel gleichzusetzen?

Um diese Frage beantworten zu können, wurde die gleiche Versuchsanordnung getroffen, wie sie zur Feststellung der desinfizierenden Kraft von chemischen Präparaten üblich ist.

Von einer 24stündigen Agarkultur von Colibazillen wurden 5 Oesen in 1 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung fein verrieben, mit einer Glaskapillare 2 Tropfen 10 ccm Lebertran zugesetzt, intensiv geschüttelt und eine bestimmte Zeit der Einwirkung des Lebertrans ausgesetzt. Nach 2, 5, 10, 15 und 20 Minuten wurden von der Emulsion je 2 Platinösen in Bouillon überimpft und 24 Stunden bei 37° bebrütet. Alle 5 Röhrchen zeigten eine gleichmäßig starke Trübung. Mikroskopisch wie

kulturell ließen sich einwandfrei Colibazillen nachweisen. Bei unseren weiteren Versuchen blieb die Versuchsanordnung prinzipiell dieselbe. Nur wurde die Einwirkungszeit des Lebertrans verlängert. Zunächst auf mehrere Stunden, und dann auf Tage. Nach 24 Stunden ließ sich schon eine Abnahme der Trübung nach 24stündiger Bebrütung feststellen. Mit zunehmender Einwirkungszeit wurde das Wachstum immer schwächer, bis nach 5 Tagen die Bouillon vollständig klar blieb und sich weder mikroskopisch noch kulturell Colibazillen nachweisen ließen.

Um festzustellen, ob der Vitamingehalt des Lebertrans vielleicht auch das Bakterienwachstum, sei es hemmend oder fördernd, beeinflusst, wurde Lebertran 1 Stunde lang auf 100° erhitzt, um sowohl Vitamin A wie Vitamin D restlos zu zerstören. Mit diesem Lebertran wurde nun derselbe Versuch angesetzt. Das Ergebnis war das gleiche. Die Abtötungszeit wird also durch die Vitamine weder positiv noch negativ beeinflußt. Erhebliche Unterschiede entstanden bei dem von uns zum Vergleich benutzten Olivenöl. Erst nach 11 Tagen waren sämtliche Bazillen abgetötet.

Um ein übersichtliches Bild über unsere Versuche zu erhalten, wollen wir die Ergebnisse in einer Tabelle zusammenstellen.

Mit 2 Kreuzen wurde reichliches Wachstum in Bouillon nach 24stündiger Bebrütung bei 37° bezeichnet, entsprechend mäßiges Wachstum mit 1 Kreuz, sehr spärliches Wachstum mit +, kein Wachstum mit —. In jedem Falle wurde mikroskopisch und kulturell nachgewiesen, daß es sich um das Wachstum von Colibazillen handelt.

Zeit der Einwirkung auf Colibazillen	Roher Lebertran	Gekochter Lebertran	Rohes Olivenöl
2'	++	++	++
5'	++	++	++
10'	++	++	++
15'	++	++	++
20'	++	++	++
1 h	++	++	++
2 h	++	++	++

Zeit der Einwirkung auf Colibazillen	Roher Lebertran	Gekochter Lebertran	Rohes Olivenöl
3 h	++	++	++
5 h	++	++	++
10 h	++	++	++
24 h	[illegible]	[illegible]	[illegible]
48 h	[illegible]	[illegible]	[illegible]
72 h	[illegible]	[illegible]	++
96 h	[illegible]	[illegible]	[illegible]
120 h	—	—	++
7 Tg.	—	—	++
9 Tg.	—	—	+
11 Tg.	—	—	—

Derselbe Versuch mit aus Osteomyelitis-Eiter rein gezüchteten hämolytischen Staphylococcen angesetzt, stellt sich in der Tabelle wie folgt dar:

Zeit der Einwirkung auf Staphylococcen	Roher Lebertran	Olivenöl roh
2′	[illegible]	[illegible]
5′	[illegible]	[illegible]
10′	[illegible]	[illegible]
20′	[illegible]	[illegible]
1 h	[illegible]	[illegible]
2 h	[illegible]	[illegible]
3 h	[illegible]	[illegible]
5 h	[illegible]	[illegible]
10 h	[illegible]	[illegible]
24 h	[illegible]	[illegible]
48 h	[illegible]	[illegible]
72 h	[illegible]	[illegible]

Zeit der Einwirkung auf Staphylococcen	Roher Lebertran	Olivenöl roh
96 h	—	++
120 h	—	++
7 Tg.	—	+
9 Tg.	—	—
11 Tg.	—	—

Auffallend ist hierbei, daß die Resistenz der Staphylococcen gegenüber Lebertran und Olivenöl geringer ist, als die der Colibazillen. Die gegenüber früheren Versuchen verhältnismäßig lange Zeit, bevor sich die bakteriziden Eigenschaften des Lebertrans auswirken, ist zum Teil wohl auf die Versuchsanordnung zurückzuführen. Die in Kochsalzlösung aufgeschwemmten Bakterien bilden erst nach längerem und kräftigem Schütteln eine feine Emulsion. Trotzdem ist anzunehmen, daß eine gewisse Zahl von Bakterien zunächst mit dem Lebertran nicht in direkte Berührung kommt. Davon abgesehen besteht natürlich auch beim Lebertran die Möglichkeit, daß, wie Lansberg es vom Olivenöl nachweisen konnte, verschiedene Sorten verschieden starke bakterizide Eigenschaften besitzen.

Um eine gleichmäßigere Wirkung der Oele auf die Bakterien zu erzielen, haben wir die Versuchsanordnung etwas geändert.

In ein steriles Reagenzröhrchen wurden je 2 Oesen einer 24stündigen Bouillonkultur des zu untersuchenden Keimes an der Wand des Röhrchens fein verteilt. Dann wurde in die Röhrchen 5 ccm Lebertran bzw. Olivenöl gegeben und gut geschüttelt. Auch hier stellte sich keine gleichmäßige Aufschwemmung der Bakterien in Oel her. Die Bakterien blieben an der Wand haften. Alle 24 Stunden wurde nun eine Oese entnommen und auf Agarplatten ausgestrichen. War nach 24stündiger Bebrütung kein Wachstum mehr wahrnehmbar, so wurde angenommen, daß die Bakterien abgetötet waren. Zur Kontrolle wurde am folgenden Tag nochmals eine Oese ausgestrichen 48 Stunden bebrütet. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigt folgende Tabelle.

Zeit der Einwirkung	Colibazilen		Staphylococcen	
	in Lebertran	in Olivenöl	in Lebertran	in Olivenöl
24 h	++	++	++	++
48 h	++	++	++	++
72 h	+	++	±	++
96 h	–	++	–	++
120 h		++	–	++
144 h	–	+	–	±
168 h	–	+	–	+
192 h		±	–	–
216 h	–	–	–	–

Aus der Tabelle geht hervor, daß bei dieser Versuchsanordnung die Vernichtung der Bakterien in etwas kürzerer Zeit vor sich geht. Gleichzeitig konnten wir wie auch schon Lansberg die Beobachtung machen, daß sich die Bakterien langsam in Lebertran bzw. Olivenöl auflösten. Nach einigen Tagen war von dem Bakterienmaterial nichts mehr wahrzunehmen. Bei unseren weiteren Untersuchungen wollten wir die bakterizide Kraft des Lebertrans auf Agarzählplatten bestimmen, stießen dabei jedoch auf unüberwindliche Schwierigkeiten. Infolge der öligen Konsistenz des Lebertrans ließ sich eine gute und dauerhafte Mischung mit flüssigem Agar auch nach der Erstarrung nicht erzielen. Wohl war Bakterienwachstum sichtbar, aber in so verschwommenen flecken- und streifenförmigen Kolonien, daß ein Auszählen nicht möglich war.

Eine prinzipiell andere Versuchsanordnung wurde geschaffen, um das Wachstum der Bakterien unter dem Einfluß von Lebertran bei optimalen Lebens- und Wachstumsverhältnissen nachzuprüfen.

Aus einer 24stündigen Bouillonkultur von Colibazillen wurde eine Oese auf eine Endoplatte ausgestrichen. Die Platte wurde nun mit Lebertran überschüttet, so daß der ganze Nährboden bedeckt war. Nach 24stündiger Bebrütung bei 37° ließ sich ein wachstumshemmender Einfluß des Lebertrans nicht fest-

stellen. Das dem Ausstrich entsprechende Wachstum blieb in keiner Weise hinter dem der Kontrollplatte ohne Lebertran zurück. Aus der Kultur ließen sich nach Ueberimpfung in Bouillon massenhaft Colibazillen züchten. Die Platte wurde nun längere Zeit im Brutschrank aufbewahrt. Allmählich verschwand das streifenförmige Wachstum. Es entstand unter dem Lebertran eine homogene schmutzig rote Bakterienkultur, die sich über dem ganzen Nährboden ausbreitete. Alle 24 Stunden war dieser Masse eine Oese entnommen worden und in Bouillon überimpft worden. Mit der Zeit wurde das Wachstum schwächer. Die Bouillon trübte sich nur noch gering. Nach 10 Tagen blieb die Bouillon steril. Die bakterizide Kraft des Lebertrans konnte sich also trotz guter Lebensbedingungen für die Bakterien, wenn auch erst nach doppelt so langer Zeit wie bei den früheren Versuchen, auswirken. Dieser Versuch ist insofern besonders interessant, als er sich in seiner Anordnung den natürlichen Verhältnissen einer mit Lebertran behandelten infizierten Wundfläche nähert. Diese Untersuchung wurde auch mit hämolytischen Staphylococcen und Blutagarplatten durchgeführt. Das Ergebnis war das gleiche. Nach 10 Tagen war Sterilität erreicht. Die bakterizide Kraft des Olivenöls konnte sich bei diesen Versuchen bei 16 Tagen noch nicht auswirken.

Im zweiten Teil unserer Untersuchungen versuchten wir, die Heilwirkung des Lebertrans auf eiternde Wunden darzulegen. Wir gingen dabei in folgender Weise vor:

Bei 5 weißen Kaninchen wurden am Oberschenkel etwa walnußgroße oberflächliche Abszesse erzeugt. In einigen Vorversuchen stellten wir fest, daß dies ohne Schwierigkeiten gelang, wenn man den Tieren 0,5 ccm einer 24stündigen Bouillonkultur hämolytischer Staphylococcen intrakutan in die enthaarte Oberschenkelhaut injizierte.

Am 1. Tag nach der Injektion entstand leichte Rötung und Schwellung in der Umgebung der Injektionsstelle. In den 3 folgenden Tagen nahm die Rötung und Schwellung stark zu. Es bildete sich in dieser Zeit ein abgekapselter Abszeß von der angegebenen Größe. Bei 3 Tieren wurde die Haut in etwa Pfennigstückgröße nekrotisch und löste sich an einigen Stellen von der gesunden Haut, dadurch wurde ein Eiterpfropf sichtbar,

der sich unter der Nekrose gebildet hatte. Bei den beiden andern Tieren entstand keine Nekrose. Am 5. Tage nach der Injektion wurden diese beiden Abszesse inzidiert. Der größte Teil des Eiters entleerte sich. Bakteriologisch untersucht, konnten wir aus dem Eiter hämolytische Staphylococcen züchten.

Am 5. Tage nach der Injektion wurde mit der Behandlung begonnen. Behandelt wurde mit Unguentolan, rohem Lebertran, rohem Olivenöl und roher Vaseline. Ein Tier blieb unbehandelt. Unguentolan und Vaseline wurden dick auf die Eiterungen aufgetragen, darüber ein Gazetupfer mit Heftpflaster befestigt. Beim Lebertran und Olivenöl tränkten wir je einen Tupfer mit denselben und befestigten diese ebenfalls mit Heftpflaster. Erneuert wurde der Verband unter großmöglichster Schonung der Wunden alle 12 Stunden.

Eine schnelle Heilungstendenz und vollständig komplikationslosen Verlauf zeigte nur die mit Unguentolan behandelte Eiterung. Zwei Tage nach Beginn der Behandlung hatte sich die Nekrose abgestoßen und die Wunde vom Eiter gereinigt. Es bildete sich ein Schorf auf der Wundfläche, der nach 5 Tagen abfiel. Die Wunde war mit einer sternförmigen Narbe restlos verheilt. Einen ähnlichen Heilverlauf zeigten die mit Lebertran und Vaseline behandelten Wunden. Nur waren die Wunden erst im Verlauf von 18 bzw. 16 Tagen restlos unter ähnlicher Narbenbildung verheilt. Ganz anders gestaltete sich der Verlauf bei dem mit Olivenöl behandelten Kaninchen und dem unbehandelten Tier. Hier bildete sich in den ersten 8 Tagen eine Verschorfung der Wunden, ohne daß eine Reinigung der Wunden stattgefunden hatte. Die umgebende Haut war in etwa Handtellergröße geschwollen, gerötet und infiltriert. Nach 14 Tagen hatte sich bei diesen beiden Tieren etwa 2 Querfinger von der ursprünglichen Injektionsstelle ein neuer Abszeß gebildet, der an Form und Größe mit dem ersten Abszeß ungefähr übereinstimmte. Inzwischen war das Infiltrat um die Injektionsstelle zurückgegangen. Der Schorf hatte sich unter Hinterlassung einer kleinen Narbe abgelöst. Bei dem nichtbehandelten Tier war der weitere Verlauf so, daß sich in den nächsten 10 Tagen die Nekrose abstieß, die Wunde sich langsam vom eitrigen Sekret reinigte, ein Schorf sich bildete, unter dem sich die

Granulationen langsam überhäuteten. Nahezu 6 Wochen nach der Injektion konnten wir hier erst eine vollständige Heilung beobachten.

Die Behandlung mit flüssigem Lebertran und flüssigem Olivenöl war insofern wenig befriedigend, als eine Wirkung auf die Wunde nur ganz kurze Zeit anhielt, da später von der Wunde aller Lebertran bzw. alles Olivenöl weggeflossen war und nur noch der mit den Oelen durchtränkte Tupfer in loser Berührung mit der Wundfläche stand. Wir vermischten deshalb Olivenöl mit sterilisierter Vaseline Dasselbe unternahmen wir beim Lebertran, nur daß wir dieses Mal nicht rohen Lebertran benutzten, sondern solchen, bei dem wir durch längeres Erhitzen die Vitamine zerstört hatten. Wir wollten bei der Wundbehandlung im Tierversuch nachprüfen, ob der Erhaltung der Vitamine bei der Herstellung von Salbe eine solche Wichtigkeit zukommt, wie W. Löhr sie ihnen zuschreibt.

Zwei Kaninchen wurden aufs neue infiziert. Dabei mußten wir, um dieselben Abszesse und Eiterungen zu erhalten, 1 ccm Staphylococcenbouillon injizieren. Am 5. Tage hatte sich wieder ein walnußgroßer Abszeß mit einer zentralen Nekrose gebildet.

Wir begannen jetzt mit der Behandlung und zwar bei einem Abszeß mit dem Olivenöl-Vaselinegemisch, den anderen mit dem Lebertran-Vaselinegemisch, in welchem die Vitamine abgetötet waren. Der Heilverlauf bei beiden Tieren war analog dem mit Unguentolan behandelten Tier. Nur waren beim Olivenöl 16 Tage und beim Lebertran 14 Tage bis zur endgültigen Heilung verstrichen.

Behandlungsart	Tiere Nr. (Zeit bis zur endgültigen Heilung)						
	1938	1939	1940	1941	1942	1938	1941
Unguentolan	8 Tg.	—	—	—	—	—	—
Roher Lebertran	—	18 Tg.	—	—	—	—	—
Rohes Olivenöl	—	—	6 Woch.	—	—	—	—
Vaseline	—	—	—	16 Tg.	—	—	—
unbehandelt	—	—	—	—	6 Woch.	—	—
Olivenöl und ster. Vaseline	—	—	—	—	—	16 Tg.	—
Gekochter Leber- und ster. Vaseline	—	—	—	—	—	—	14 Tg.

Zum Schluß sei noch kurz über unsere Untersuchungen berichtet, die den Einfluß des Lebertrans auf Tuberkelbazillen zeigen.

Im Gegensatz zu Lansberg, der zu seinen Versuchen auf künstlichen Nährböden gewachsene Tuberkelbazillen benutzte, setzten wir unsere Versuche mit aus positivem Sputum gewonnenen Bazillen an. Wir gingen dabei in folgender Weise vor:

Das Sputum von 3 an fortgeschrittener offener Tuberkulose leidender Patienten, von dem jedes eine große Zahl von Tuberkelbazillen enthielt, wurden gesammelt und mit der 3fachen Menge 10% Antiformin gut gemischt. Nach 2stündigem Bebrüten bei 37° wurde die Mischung eine ½ Stunde scharf zentrifugiert. Das Zentrifugat wurde dann mehrmals mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und dann in Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Zur Kontrolle spritzten wir ein Meerschweinchen mit dieser Lösung und setzten eine Kultur auf Hohnschem Schrägagar an. Der andere Teil wurde auf 3 Reagenzröhrchen verteilt, von denen zu zweien 10 ccm Lebertran und zum 3. 10 ccm Olivenöl gefügt wurden. Nach 10 Tagen wurde vom 1. Röhrchen eine Hohnsche Kultur angelegt und ein 2. Meerschweinchen gespritzt. Nach insgesamt 20 Tagen wurde nochmals das dem Lebertran ausgesetzte Zentrifugat und das dem Oel ausgesetzte je einem Meerschweinchen eingespritzt, außerdem von jedem eine Hohnsche Kultur angelegt. Gespritzt wurde immer in eine Leistendrüse.

Nach 10 Tagen wurde von der Hohnschen Kultur des Kontrollversuches eine Oese entnommen, auf einen Objektträger ausgestrichen und nach Ziehl-Neelson gefärbt. Es ließen sich Tuberkelbazillen nachweisen, wenn auch makroskopisch kein Wachstum sichtbar war. 4 Wochen nach Anlegung der Hohnschen Kulturen wurden von jeder Kultur mehrere Oesen entnommen und auf Objektträger ausgestrichen. Es ergab sich, daß außer dem Kontrollversuch, der — wie schon nach 10 Tagen — positiv war, auf allen anderen Kulturen kein Wachstum erfolgt war. Der Tierversuch ergab folgendes:

Das Kontrolltier wurde 8 Wochen nach der Injektion getötet und zeigte ausgedehnte tuberkulöse Veränderungen an den Lymphdrüsen, Milz, Lunge und Leber. Bei dem mit 10

Tage dem Lebertran ausgesetzten Tuberkelbazillen gespritzte Tier, welches ebenfalls nach 8 Wochen getötet wurde, fanden wir die Leistendrüsen etwas vergrößert, sonst keine makroskopisch sichbaren Veränderungen. Aus den vergrößerten Leistendrüsen wurde ein Quetschpräparat hergestellt und nach Ziehl-Neelson gefärbt, Tuberkelbazillen waren jedoch nicht zu finden. Der Tierversuch mit Tuberkelbazillen, die 20 Tage der Einwirkung des Lebertrans ausgesetzt waren, verlief ebenfalls negativ. Positiv dagegen fiel der Versuch aus bei dem Tier, welches mit Tuberkelbazillen bespritzt war, die 20 Tage der Einwirkung von Olivenöl ausgesetzt waren. Die Leistendrüsen waren sehr vergrößert, ebenso war die Milz vergrößert, wenn auch nicht so ausgesprochen, wie bei dem Kontrolltier. Die beiden letzten Tiere wurden nach 6 Wochen getötet. Die nach Ziehl-Neelson gefärbten von beiden Organen hergestellten Quetschpräparate ergeben einen eindeutig positiven Befund.

Meerschweinchen	1	2	3	4
Kontrolle	stark pos.	— —	— —	— —
Tuberkelbazillen 10 Tg. in Lebertran	— —	negativ	— —	— —
Tuberkelbazillen 20 Tg. in Lebertran	— —	— —	negativ	— —
Tuberkelbazillen 20 Tg. in Olivenöl	— —	— —	— —	positiv

Zusammenfassung

Die günstigen Ergebnisse, die mit Lebertran bzw. mit der Lebertransalbe Unguentolan in der allgemeinen Wundtherapie erzielt wurden, sind zum Teil auf die bakteriziden Eigenschaften, zum Teil auf den gewebswachstumsfördernden Gehalt an Vitamin A und D zurückzuführen.

Aus unseren verschiedenen Kulturversuchen geht hervor, daß der Lebertran bakterizide Eigenschaften besitzt. Diese Bakterizidie, die sich zwar, was die Zeit anbetrifft, nicht mit den gebräuchlichen Desinfektionsmitteln vergleichen läßt, ist imstande, das Leben für Bakterien selbst unter guten Lebensbedingungen nach 10 Tagen unmöglich zu machen. Die Zeit bis zur restlosen Vernichtung ist beim Lebertran wesentlich kürzer als beim Olivenöl und hängt 1. von der Zahl der Bakterien ab, die bei den Versuchen zur Einsaat kommen, 2. davon ab, in welchem Ausmaße die Bakterien der direkten Einwirkung des Lebertrans ausgesetzt sind. Die Wirkung auf verschiedene Arten von Bakterien weist insofern eine Besonderheit auf, als sich Colibazillen dem Lebertran gegenüber um ein geringes resistenter als Staphylococcen erwiesen. Auf den Vitamingehalt läßt sich die bakterizide Kraft des Lebertrans nicht zurückführen. Es ergab sich bei den Versuchen mit gekochtem Lebertran kein Unterschied gegenüber den Versuchen, die mit rohem Lebertran angesetzt waren.

Die Heilwirkung des Lebertrans bzw. des Unguentolans auf eiternde Wunden ergibt folgendes:

Das beste Ergebnis erzielten wir bei dem mit Unguentolan behandelten Tier. Die Dauer der Behandlung bis zur endgültigen Vernarburg betrug 8 Tage.

Vergleichen wir hiermit den Heilverlauf mit den unter Zusatz von Vaseline hergestellten Salben, 1. des von Vitaminen befreiten Lebertrans und 2. des Olivenöles, so ergibt sich, daß

dem Vitamingehalt des Lebertrans eine große Bedeutung bei der Wunbehandlung zukommt, und daß der Lebertran auch ohne Vitamingehalt dem Olivenöl noch überlegen ist.

Bei dem mit rohem, flüssigen Lebertran behandelten Tier ist die relativ lange Zeit von 18 Tagen bis zur endgültigen Heilung in der Hauptsache auf die zur Behandlung solcher Wunden ungeeignete flüssige Konsistenz zurückzuführen. Bei dem mit flüssigem Olivenöl behandelten Tier trat dieses noch krasser zu Tage, da ein wesentlicher Unterschied mit dem unbehandelten Tier nicht festzustellen war.

Ueberraschend war der relativ kurze Heilverlauf bei der Behandlung mit roher Vaseline. Vielleicht besitzt diese gewöhnlich als völlig indifferent bezeichnete Salbengrundlage doch Stoffe, wenn auch ganz anderer Art, die den Heilverlauf bei Wunden günstig beeinflussen.

Bei unseren Versuchen mit Tuberkelbazillen konnten wir feststellen, daß Tuberkelbazillen im Lebertran nach 10 Tagen abgetötet waren. Der Tierversuch wie der Kulturversuch fiel negativ aus. Daß Olivenöl nicht imstande ist, Tuberkelbazillen selbst nach 20 Tagen zu vernichten, geht aus dem positiven Tierversuch einwandfrei hervor. Der negative Ausfall des Kulturversuches, bei dem 20 Tage mit Olivenöl vorbehandelte Tuberkelbazillen ausgestrichen wurden, beweist nicht das Gegenteil, da selbst mit hochvirulenten Tuberkelbazillen beimpfte Hohnsche Nährböden nicht immer ein Wachstum zeigen. Trotzdem besteht natürlich die Möglichkeit, daß die Bazillen in ihrer Virulenz geschwächt worden sind. Diese Annahme ist insofern berechtigt, als bei mit Olivenöl behandelten Bazillen der Tierversuch wesentlich schwächer positiv als bei den unbehandelten Bazillen ausfiel.

Lebenslauf

Am 12. April 1908 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Fritz Frieling in Hamm (Westf.) geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich Ostern 1918 in die Sexta der Oberrealschule in Hamm ein, die ich 1927 nach bestandener Reifeprüfung verließ, um Medizin zu studieren Die vorklinischen Semester hörte ich an den Universitäten München, Innsbruck und Münster, die klinischen Semester in Freiburg, Münster und an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf, wo ich am 25. November 1933 mein medizinisches Staatsexamen bestand. Als Praktikant war ich vom 18. Dezember 1933 bis zum 1. Mai 1934 auf der Inneren Abteilung der Solinger Städt. Krankenanstalten tätig. Vom 1. Mai bis 1. November 1934 arbeitete ich auf der Chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses in Hamm. Vom 1. November 1934 bis 18. Dezember 1934 war ich an dem Bakteriologischen Institut der Universität Münster tätig. Seit dem 1. Februar 1935 bin ich Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung der Städt. Krankenanstalt Königsberg in Preußen.

Literaturverzeichnis

L. M. Lansberg: Beitrag zur Kenntnis der Bakterienflora einiger Arzneimittel. 1920, Zentralbl. für Bakt. Bd. 51 Abt. II S. 280.

E. Ritsert: Diss. Bern 1890. Untersuchungen über das Ranzigwerden der Fette. S. 7.

Ch. Archard u. Ch. Foix: Compt. Rend. de Biol. Paris T. 79 1916 p. 209.

L. Rogers: Sodium morrhuate in the treatment of Indian Journal of med. research, spezial Indian Sience Congress, Number 1919 vol. 9.

L. Rogers: Lancet 1921 vol. 200 No. 23 p. 1178.

Brauer, Schröder, Blumenfeld: Handbuch der Tuberkulose, Verlag Joh. Ambrosius Barth, Leipzig 1923, Bd. II S. 116, Bd. II S. 206, 220, 221.

R. Biermeyer Tierexperimentelle Untersuchungen über die Behandlung von Staphylococceninfektionen der Haut mit Antipiol, unter besonderer Berücksichtigung der Serumbakterizidie. Diss. Münster i. W. 1933.

G. Planonow: Amer. Rev. of Tub. Nov. 1926, vol. 14 p. 549.

G. H. Huet: Nederl. Tydschr. Geneesk 1924, 68 Jg. 1. Hälfte 1925. Ref. Zeitschr. f. Tuberc. u. Heilstättenw. 1925, Bd. 41 S. 406.

W. Löhr: 1. Die Behandlung von frischen und älteren Hand- und Fußverletzungen mit Substanzverlusten mit dem Lebertran-Gipsverband, 2. Die Behandlung großer, flächenhafter Verbrennungen 1., 2. und 3. Grades mit Lebertran, „Der Chirurg" 6. Jg., 1934. Heft 1 S. 1 und Heft 7 S. 10.

W. Löhr: Die Wundbehandlung schwer heilbarer Wunden unter Benutzung von Lebertran. Therapie der Gegenwart, Heft 10 S. 1.

W. Löhr: Ueber die Lebertransalbenbehandlung (mit und ohne Gipsverband) bei frischen Verletzungen, Verbrennungen und phlegmonösen Entzündungen. Zentralbl. für Chirurgie, Nr. 29 1934 S. 1686.

W. Zuelzer: Unsere Erfahrungen über den Lebertransalbenverband mit und ohne Gips nach Löhr bei bestimmten chirurgischen Erkrankungen. Nr. 29 1934 S. 1695.

W. Löhr: Das Gasödem, seine klinische Diagnose und seine serologische Behandlung (zugleich ein Beitrag zur Wundbehandlung mit dem Lebertrangips). Arch. für klin. Chirurgie, Bd. 179, H. 2, Jg. 1934 S. 312.

W. Löhr: Der Lebertran bei der äußeren Behandlung von Wunden. Deutsche Med. Wochenschr. 1934, Heft 15 v. 13. 4. 1934, S. 561.

W. Löhr u. Treusch: Zentralbl. für Chirurgie 1934, Nr. 31 S. 1785.

Nordmann u. Höger: Arch. exper. Zellforschg. 13. (S. Zentralbl. f. Chirurgie Nr. 29 1934, S. 1693.)

Bisceglie: Arch. Entw. mechan. 108. (S. Zentralbl. f. Chirurgie Nr. 29 1934 S. 1693.)